

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
PARIS

①1 N° de publication :  
(à n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction)

2 719 041

②1 N° d'enregistrement national :

94 05017

⑤1 Int Cl<sup>6</sup> : C 07 C 59/52, 59/64, 69/618, A 61 K 31/19, 31/215

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 26.04.94.

③0 Priorité :

④3 Date de la mise à disposition du public de la  
demande : 27.10.95 Bulletin 95/43.

⑤6 Liste des documents cités dans le rapport de  
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du  
présent fascicule.*

⑥0 Références à d'autres documents nationaux  
apparentés :

⑦1 Demandeur(s) : CENTRE INTERNATIONAL DE  
RECHERCHES DERMATOLOGIQUES GALDERMA  
(CIRD GALDERMA) — FR.

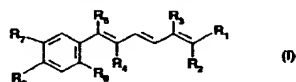
⑦2 Inventeur(s) : Bernardon Jean-Michel et Nedoncelle  
Philippe.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire : L'Oréal M. Andral - D.P.I.

⑤4 Nouveaux composés polyéniques, compositions pharmaceutiques et cosmétiques les contenant et utilisations.

⑤7 L'invention concerne de nouveaux composés polyéniques qui présentent comme formule générale (I):



ainsi que l'utilisation de ces derniers dans des compositions pharmaceutiques destinées à un usage en médecine humaine ou vétérinaire (affections dermatologiques, rhumatismales, respiratoires, cardiovasculaires et ophtalmologiques notamment), ou bien encore dans des compositions cosmétiques.

FR 2 719 041 - A1



# NOUVEAUX COMPOSES POLYENIQUES, COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES ET COSMETIQUES LES CONTENANT ET UTILISATIONS

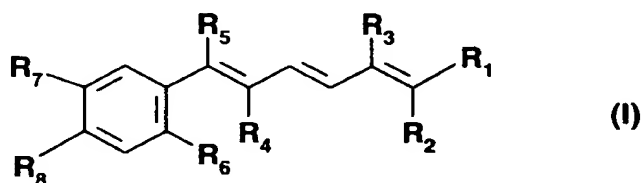
5

La présente invention concerne, à titre de produits industriels nouveaux et utiles, des composés polyéniques. Elle concerne également l'utilisation de ces nouveaux composés dans des compositions pharmaceutiques destinées à un usage en médecine humaine ou vétérinaire, ou bien encore dans des compositions cosmétiques.

Les composés selon l'invention ont une activité marquée dans les domaines de la différenciation et de la prolifération cellulaire, et trouvent des applications plus particulièrement dans le traitement topique et systémique des affections dermatologiques liées à un désordre de la kératinisation, des affections dermatologiques (ou autres) à composante inflammatoire et/ou immunoallergique, et des proliférations dermiques ou épidermiques qu'elles soient bénignes ou malignes. Ces composés peuvent en outre être utilisés dans le traitement des maladies de dégénérescence du tissu conjonctif, pour lutter contre le vieillissement de la peau, qu'il soit photoinduit ou chronologique, et traiter les troubles de la cicatrisation. Ils trouvent par ailleurs une application dans le domaine ophtalmologique, notamment dans le traitement des cornéopathies. Les composés selon l'invention peuvent par ailleurs trouver une application intéressante dans le traitement de l'ostéoporose, ou dans le traitement des maladies virales, ainsi que dans le traitement de tout état associé à une hypervitaminose A. D'une manière générale, ils peuvent enfin trouver une application dans le traitement de toute maladie qui est associée à une modification de l'expression des récepteurs appartenant à la superfamille des récepteurs des hormones stéroïdiennes et thyroïdiennes.

On peut également utiliser les composés selon l'invention dans des compositions cosmétiques pour l'hygiène corporelle et capillaire.

Les composés selon l'invention peuvent être représentés par la formule générale (I) suivante :



40

dans laquelle :

\*  $R_1$  représente un radical  $-CH_3$ , un radical  $-CH_2-O-R_9$ , un radical  $-CH_2-O-CO-R_{10}$ , ou encore un radical  $-CO-R_{11}$ , les différents radicaux  $R_9$ ,  $R_{10}$  et  $R_{11}$  ayant la signification donnée ci-après,

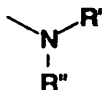
45

\*  $R_2$  représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur,

- \* R<sub>3</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur,
- \* R<sub>4</sub> représente un atome d'hydrogène,
- \* R<sub>5</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur,
- \* R<sub>6</sub> représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, linéaire ou ramifié, ayant de 1 à 20 atomes de carbone, un radical -O-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub> ou bien encore un radical -O-R<sub>13</sub>, R<sub>13</sub> ayant la signification donnée ci-après,
- \* R<sub>7</sub> et R<sub>8</sub> représentent (i) un atome d'hydrogène, (ii) un radical alkyle, linéaire ou ramifié, ayant de 1 à 20 atomes de carbone, (iii) un radical cycloaliphatique, (iv) un radical -O-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>, (v) un radical -O-R<sub>13</sub>, ou bien encore (vi) un radical -S(O)<sub>n</sub>R<sub>13</sub>, R<sub>13</sub> et n ayant la signification donnée ci-après,

étant entendu que dans tout ce qui précède :

- R<sub>4</sub> et R<sub>6</sub>, pris ensemble, peuvent former avec le cycle benzénique adjacent un cycle naphthalénique,
- R<sub>7</sub> et R<sub>8</sub> ne peuvent pas avoir en même temps les significations (i), (iv), (v) et (vi) ci-dessus,
- R<sub>9</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur
- R<sub>10</sub> représente un radical alkyle inférieur
- R<sub>11</sub> représente :
  - (a) un atome d'hydrogène
  - (b) un radical alkyle inférieur
  - (c) un radical de formule :



- dans laquelle R' et R'' représentent un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, un radical mono ou polyhydroxyalkyle, un radical aryle éventuellement substitué ou un reste d'acide aminé ou de peptide ou de sucre ou encore, pris ensemble, forment un hétérocycle,
- (d) un radical -OR<sub>12</sub>, R<sub>12</sub> représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 20 atomes de carbone, un radical alkenyle, un radical mono ou polyhydroxyalkyle, un radical aryle ou aralkyle éventuellement substitué ou un reste de sucre ou un reste d'acide aminé ou de peptide,

- R<sub>13</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, linéaire ou ramifié, ayant de 1 à 20 atomes de carbone,

- et n est un nombre entier égal à 0, 1 ou 2.

5

L'invention vise également les sels des composés de formule (I) ci-dessus dans le cas où R<sub>1</sub> représente une fonction acide carboxylique, ou lorsque R<sub>7</sub> et/ou R<sub>8</sub> représentent une fonction sulfonique, ainsi que les isomères optiques et géométriques desdits composés. Lorsque les composés selon l'invention se  
10 présentent sous forme de sels, il s'agit de préférence de sels d'un métal alcalin ou alcalino-terreux, ou encore de zinc ou d'une amine organique.

Selon la présente invention, on entend par radical alkyle inférieur un radical ayant de 1 à 6 atomes de carbone, de préférence les radicaux méthyle, éthyle,  
15 isopropyle, butyle, tertiobutyle et hexyle.

Par radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 20 atomes de carbone, on entend notamment les radicaux méthyle, éthyle, propyle, 2-éthyl-hexyle, octyle, dodécyle, hexadécyle et octadécyl.  
20

Par radical cycloaliphatique, on entend un radical mono ou polycyclique tel que par exemple le radical 1-méthyl cyclohexyle ou le radical 1-adamantyle.

Par radical monohydroxyalkyle, on entend un radical ayant de préférence 2 ou 3 atomes de carbone, notamment un radical 2-hydroxyéthyle, 2-hydroxypropyle ou 3-hydroxypropyle.  
25

Par radical polyhydroxyalkyle, on entend un radical contenant de préférence de 3 à 6 atomes de carbone et de 2 à 5 groupes hydroxyles tels que les radicaux 2,3-dihydroxypropyle, 2,3,4-trihydroxybutyle, 2,3,4,5-tétrahydroxypentyle ou le reste du pentaérythritol.  
30

Par radical aryle, on entend de préférence un radical phényle éventuellement substitué par au moins un atome d'halogène, un hydroxyle ou une fonction nitro.  
35

Par radical aralkyle, on entend de préférence le radical benzyle ou phénéthyle éventuellement substitué par au moins un atome d'halogène, un hydroxyle ou une fonction nitro.

Par radical alkényle, on entend un radical contenant de préférence de 1 à 5 atomes de carbone et présentant une ou plusieurs insaturations éthyléniques, tel que plus particulièrement le radical allyle.  
40

Par reste de sucre, on entend un reste dérivant notamment de glucose, de galactose ou de mannose, ou bien encore de l'acide glucuronique.  
45

Par reste d'acide aminé, on entend notamment un reste dérivant de la lysine, de la glycine ou de l'acide aspartique, et par reste de peptide on entend plus particulièrement un reste de dipeptide ou de tripeptide résultant de la  
50 combinaison d'acides aminés.

Par hétérocycle enfin, on entend de préférence un radical pipéridino, morpholino, pyrrolidino ou pipérazino, éventuellement substitué en position 4 par un radical alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> ou mono ou polyhydroxyalkyle tels que définis ci-dessus.

- 5 Parmi les composés de formule (I) ci-dessus rentrant dans le cadre de la présente invention, on peut notamment citer les suivants :

- Acide *trans* 7-[3-(1-adamantyl)-4-hydroxyphenyl]-3,7-diméthyl-2,4,6-heptatrienoïque

10

- Ethyl *trans* 7-[3-(1-adamantyl)-4-méthoxyphenyl]-3,7-diméthyl-2,4,6-heptatrienoate

15

- Acide *trans* 7-[3-(1-adamantyl)-4-méthoxyphenyl]-3,7-diméthyl-2,4,6-heptatrienoïque

- Acide (2Z,4E,6E) 7-[3-(1-adamantyl)-4-méthoxyphenyl]-3,7-diméthyl-2,4,6-heptatrienoïque.

20

Selon la présente invention les composés de formule (I) plus particulièrement préférés sont ceux pour lesquels l'une au moins, et de préférence toutes, les conditions ci-dessous sont respectées :

25

- R<sub>1</sub> est un radical -CO-R<sub>11</sub>

- R<sub>7</sub> est le radical adamantyl

- R<sub>4</sub> est un atome d'hydrogène

30

- R<sub>6</sub> est un atome d'hydrogène ou un radical alkyl, linéaire ou ramifié, ayant de 1 à 20 atomes de carbone

- R<sub>4</sub> et R<sub>6</sub> forment avec le cycle benzénique adjacent un cycle naphthalénique.

35

La présente invention a également pour objet les procédés de préparation des composés de formule (I), en particulier selon les schémas réactionnels donnés aux figures 1 et 2.

40

Les composés de formule I(a) peuvent être ainsi, par exemple, être obtenus selon deux voies (cf. figure 1) :

45

- soit selon la synthèse décrite par M. Julia et D. Amould dans Bull. Soc. Chim. (1973) 746. Ainsi, par réaction entre un dérivé acétophenone (1) et du bromure de vinylmagnésium, on prépare l' $\alpha$ -hydroxyvinyl (2) qui est ensuite mis en réaction avec du phénylsulfinat de sodium afin d'obtenir le composé (3). L'anion du dérivé (3) est formé en présence d'une base, par exemple le tert-butylate de potassium, et réagit avec un  $\gamma$ -bromosénecionate d'éthyle afin d'obtenir la sulfone-ester (4). L'élimination du groupement sulfone est effectuée en présence d'une base, par exemple tert-butylate de potassium ou DBU, et

50

après saponification de la fonction ester dans la soude ou la potasse alcoolique, on obtient enfin l'acide I(a).

5       - soit par réaction de l'acétophenone (1), selon une réaction de type Homer, avec un C2-phosphononitrile, afin de préparer le dérivé propenenitrile (5). Après réduction partielle avec de l'hydruure de diisobutylaluminium (DIBAH), on obtient le dérivé propénal (6). Le traitement de cet aldéhyde avec le lithio dérivé d'un phosphonate d'ester aboutit à la formation de l'ester (7) qui, par saponification dans la soude ou la potasse alcoolique, donne enfin l'acide I(a).

10

Les composés de formule I(b) et I(c) peuvent, quant à eux, être obtenus comme suit (cf. figure 2) :

15       - soit à partir de l'aldéhyde (1) par réduction en présence d'un hydruure alcalin, tel que le borohydruure de sodium ou l'hydruure double de lithium et d'aluminium. L'alcool (2) ainsi obtenu est alors transformé en sel de phosphonium (3) par réaction avec  $(C_6H_5)_3P.HBr$  dans le méthanol, ce composé (3) étant ensuite converti en ester de formule I(b) par action du lithio ou sodio dérivé d'un phosphonate d'ester.

20

25       - soit à partir de l'aldéhyde (1) selon une suite de deux réactions de type Homer. Tout d'abord, on fait réagir le composé (1) avec le diméthyl-2-oxopropylphosphonate en présence de DBU dans le THF pour obtenir la cétone (4), puis on transforme cette dernière en dérivé ester I(b) par réaction avec le lithio ou sodio dérivé d'un phosphonate d'ester. Par saponification de l'ester I(b) en présence de soude ou potasse alcoolique, on obtient finalement l'acide I(c).

30       Lorsque  $R_6$ ,  $R_7$  et  $R_8$  représentent le radical hydroxy, les composés de formule (I) sont avantageusement préparés en protégeant la fonction phénol, de préférence sous forme de tert-butyldimethylsilyloxy ou de methoxethoxymethoxy, la déprotection étant alors effectuée soit en présence de fluorure de tetrabutylammonium ou d'iodure de triméthylsilane soit en milieu acide (HCl).

35       La présente invention a également pour objet à titre de médicament les composés de formule (I) telle que définie ci-dessus.

40       Ces composés présentent une activité antagoniste vis à vis de l'expression d'un ou plusieurs marqueurs biologiques dans le test de différenciation des cellules (F9) de tératocarcinome embryonnaire de la souris (Skin Pharmacol., 3, pp 256-267, 1990) et/ou sur la différenciation des kératinocytes humains in vitro (Anal. Biochem., 192, pp 232-236, 1991). Ils peuvent en outre présenter une activité agoniste spécifique vis à vis de certains récepteurs, et antagonistes pour d'autres.

45       Les composés selon l'invention conviennent particulièrement bien dans les domaines de traitement suivants :

50       1) pour traiter les affections dermatologiques liées à un désordre de la kératinisation portant sur la différenciation et sur la prolifération notamment pour traiter les acnéées vulgaires, comédoniennes, polymorphes, rosacées, les acnéées nodulokystiques, conglobata, les acnéées séniles, les acnéées secondaires telles que l'acnée solaire, médicamenteuse ou professionnelle,

2) pour traiter d'autres types de troubles de la kératinisation, notamment les ichtyoses, les états ichtyosiformes, la maladie de Darrier, les kératodermies palmoplantaires, les leucoplasies et les états leucoplasiformes, le lichen cutané ou muqueux (buccal),

5

3) pour traiter d'autres affections dermatologiques liées à un trouble de la kératinisation avec une composante inflammatoire et/ou immuno-allergique et notamment toutes les formes de psoriasis qu'il soit cutané, muqueux ou unguéal, et même le rhumatisme psoriatique, ou encore l'atopie cutanée, telle que l'eczéma ou l'atopie respiratoire ou encore l'hypertrophie gingivale ; les composés peuvent également être utilisés dans certaines affections inflammatoires ne présentant pas de trouble de la kératinisation,

10

4) pour traiter toutes les proliférations dermiques ou épidermiques qu'elles soient bénignes ou malignes, qu'elles soient ou non d'origine virale telles que verrues vulgaires, les verrues planes et l'épidermodysplasie verruciforme, les papillomatoses orales ou florides et les proliférations pouvant être induites par les ultra-violets notamment dans le cas des épithélioma baso et spinocellulaires,

15

5) pour traiter d'autres désordres dermatologiques tels que les dermatoses bulleuses et les maladies du collagène,

20

6) pour traiter certains troubles ophtalmologiques, notamment les cornéopathies,

25

7) pour réparer ou lutter contre le vieillissement de la peau, qu'il soit photo-induit ou chronologique ou pour réduire les pigmentations et les kératoses actiniques, ou toutes pathologies associées au vieillissement chronologique ou actinique,

30

8) pour prévenir ou guérir les stigmates de l'atrophie épidermique et/ou dermique induite par les corticostéroïdes locaux ou systémiques, ou toute autre forme d'atrophie cutanée,

35

9) pour prévenir ou traiter les troubles de la cicatrisation ou pour prévenir ou pour réparer les vergetures,

10) pour lutter contre les troubles de la fonction sébacée tels que l'hyperséborrhée de l'acnée ou la séborrhée simple,

40

11) dans le traitement ou la prévention des états cancéreux ou précancéreux,

12) dans le traitement d'affections inflammatoires telles que l'arthrite,

45

13) dans le traitement de toute affection d'origine virale au niveau cutané ou général,

14) dans la prévention ou le traitement de l'alopecie,

50

15) dans le traitement d'affections dermatologiques ou générales à composante immunologique,

5 16) dans le traitement d'affections du système cardiovasculaire telles que l'artériosclérose,

17) dans le traitement ou la prévention de l'ostéoporose.

10 Dans les domaines thérapeutiques mentionnés ci-dessus, les composés selon l'invention peuvent être avantageusement employés en combinaison avec d'autres composés actifs, par exemple avec les vitamines D ou leurs dérivés, avec des corticostéroïdes, avec des anti-radicaux libres, des  $\alpha$ -hydroxy ou  $\alpha$ -céto acides ou leurs dérivés, ou bien encore avec des bloqueurs de canaux ioniques. Par vitamines D ou leurs dérivés, on entend par exemple les dérivés de la  
15 vitamine D<sub>2</sub> ou D<sub>3</sub> et en particulier la 1,25-dihydroxyvitamine D<sub>3</sub>. Par anti-radicaux libres, on entend par exemple l' $\alpha$ -tocophérol, la Super Oxyde Dismutate, l'Ubiquinol ou certains chélatants de métaux. Par  $\alpha$ -hydroxy ou  $\alpha$ -céto acides ou leurs dérivés, on entend par exemple les acides lactique, malique, citrique, glycolique, mandélique, tartrique, glycérique ou ascorbique ou leurs sels, amides  
20 ou esters. Enfin, par bloqueurs de canaux ioniques, on entend par exemple le Minoxidil (2,4-diamino-6-pipéridino-pyrimidine-3-oxyde) et ses dérivés.

La présente invention a également pour objet des compositions médicamenteuses contenant au moins un composé de formule (I) telle que  
25 définie ci-dessus, l'un de ses isomères optiques ou géométriques ou un de ses sels.

La présente invention a donc ainsi pour objet une nouvelle composition médicamenteuse destinée notamment au traitement des affections  
30 susmentionnées, et qui est caractérisée par le fait qu'elle comprend, dans un support pharmaceutiquement acceptable et compatible avec le mode d'administration retenu pour cette dernière, au moins un composé de formule (I), l'un de ses isomères optiques ou géométriques ou un de ses sels.

35 L'administration des composés selon l'invention peut être effectuée par voie entérale, parentérale, topique ou oculaire.

Par voie entérale, les médicaments peuvent se présenter sous forme de comprimés, de gélules, de dragées, de sirops, de suspensions, de solutions, de  
40 poudres, de granulés, d'émulsions, de microsphères ou de nanosphères ou de vésicules lipidiques ou polymériques permettant une libération contrôlée. Par voie parentérale, les compositions peuvent se présenter sous forme de solutions ou de suspensions pour perfusion ou pour injection.

45 Les composés selon l'invention sont généralement administrés à une dose journalière d'environ 0,01 mg/kg à 100 mg/Kg en poids corporel, et ceci à raison de 1 à 3 prises.

50 Par voie topique, les compositions pharmaceutiques à base de composés selon l'invention sont plus particulièrement destinées au traitement de la peau et des muqueuses et peuvent alors se présenter sous forme d'onguents, de crèmes, de



laits, de pommades, de poudres, de tampons imbibés, de solutions, de gels, de sprays, de lotions ou de suspensions. Elles peuvent également se présenter sous forme de microsphères ou nanosphères ou vésicules lipidiques ou polymériques ou de patches polymériques et d'hydrogels permettant une libération contrôlée.

- 5 Ces compositions par voie topique peuvent par ailleurs se présenter soit sous forme anhydre, soit sous une forme aqueuse, selon l'indication clinique.

Par voie oculaire, ce sont principalement des collyres.

- 10 Ces compositions à usage topique ou oculaire contiennent au moins un composé de formule (I) telle que définie ci-dessus, ou l'un de ses isomères optiques ou géométriques ou encore l'un de ses sels, à une concentration de préférence comprise entre 0,001% et 5% en poids par rapport au poids total de la composition.

- 15 Les composés de formule (I) selon l'invention trouvent également une application dans le domaine cosmétique, en particulier dans l'hygiène corporelle et capillaire et notamment pour le traitement des peaux à tendance acnéique, pour la repousse des cheveux, l'anti-chute, pour lutter contre l'aspect gras de la peau ou des cheveux, dans la protection contre les aspects néfastes du soleil ou dans le  
20 traitement des peaux physiologiquement sèches, pour prévenir et/ou pour lutter contre le vieillissement photo-induit ou chronologique.

- Dans le domaine cosmétique, les composés selon l'invention peuvent par ailleurs être avantageusement employés en combinaison avec d'autres composés à  
25 activité de type rétinoïde, avec les vitamines D ou leurs dérivés, avec des corticostéroïdes, avec des anti-radicaux libres, des  $\alpha$ -hydroxy ou  $\alpha$ -céto acides ou leurs dérivés, ou bien encore avec des bloqueurs de canaux ioniques, tous ces différents produits étant tels que définis ci-avant.

- 30 La présente invention vise donc également une composition cosmétique qui est caractérisée par le fait qu'elle comprend, dans un support cosmétiquement acceptable et convenant à une application topique, au moins un composé de formule (I) telle que définie ci-dessus ou l'un de ses isomères optiques ou géométriques ou l'un de ses sels, cette composition cosmétique pouvant  
35 notamment se présenter sous la forme d'une crème, d'un lait, d'une lotion, d'un gel, de microsphères ou nanosphères ou vésicules lipidiques ou polymériques, d'un savon ou d'un shampoing.

- 40 La concentration en composé de formule (I) dans les compositions cosmétiques selon l'invention est avantageusement comprise entre 0,001% et 3% en poids par rapport à l'ensemble de la composition.

- Les compositions médicamenteuses et cosmétiques selon l'invention peuvent en outre contenir des additifs inertes ou même pharmacodynamiquement ou  
45 cosmétiquement actifs ou des combinaisons de ces additifs, et notamment : des agents mouillants; des agents dépigmentants tels que l'hydroquinone, l'acide azélaïque, l'acide caféïque ou l'acide kojique; des émoullients; des agents hydratants comme le glycérol, le PEG 400, la thiamorpholinone, et ses dérivés ou bien encore l'urée; des agents antiséborrhéiques ou antiacnéiques, tels que la S-carboxyméthylcystéine, la S-benzyl-cystéamine, leurs sels ou leurs dérivés, ou le  
50 peroxyde de benzoyle; des antibiotiques comme l'érythromycine et ses esters, la

néomycine, la clindamycine et ses esters, les tétracyclines; des agents antifongiques tels que le kétoconazole ou les polyméthylène-4,5 isothiazolidones-3; des agents favorisant la repousse des cheveux, comme le Minoxidil (2,4-diamino-6-pipéridino-pyrimidine-3-oxyde) et ses dérivés, le Diazoxide (7-chloro 3-méthyl 1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde) et le Phénytoïn (5,4-diphényl-imidazolidine 2,4-dione); des agents anti-inflammatoires non stéroïdiens; des caroténoïdes et, notamment, le  $\beta$ -carotène; des agents anti-psoriatiques tels que l'antraline et ses dérivés; et enfin les acides eicosa-5,8,11,14-tétraynoïque et eicosa-5,8,11-trynoïque, leurs esters et amides.

Les compositions selon l'invention peuvent également contenir des agents d'amélioration de la saveur, des agents conservateurs tels que les esters de l'acide parahydroxybenzoïque, les agents stabilisants, des agents régulateurs d'humidité, des agents régulateurs de pH, des agents modificateurs de pression osmotique, des agents émulsionnants, des filtres UV-A et UV-B, des antioxydants, tels que l' $\alpha$ -tocophérol, le butylhydroxyanisole ou le butylhydroxytoluène.

On va maintenant donner, à titre d'illustration et sans aucun caractère limitatif, plusieurs exemples d'obtention de composés actifs de formule (I) selon l'invention, ainsi que diverses formulations concrètes à base de tels composés.

### EXEMPLE 1

Acide *trans* 7-[3-(1-adamantyl)-4-hydroxyphenyl]-3,7-diméthyl-2,4,6-heptatrienoïque

(a) 2-[3-(1-adamantyl)-4-tert-butyldiméthylsilyloxyphenyl]-3-butène-2-ol

Dans un tricol, on introduit 385 mg (1 mmole) de 3-(1-adamantyl)-4-tert-butyldiméthylsilyloxyacetophenone et 20 ml de THF, puis on ajoute goutte à goutte 1,1 ml (1,1 mmole) d'une solution de bromure de vinylmagnésium (1M) de manière à ce que la température du milieu réactionnel ne dépasse pas 20°C. Puis on agite à température ambiante pendant une heure, verse le milieu réactionnel dans un mélange glace-eau, extrait avec de l'éther éthylique, décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice élué avec un mélange d'éther éthylique et d'hexane (15-85). On recueille ainsi 380 mg (rendement : 92%) de l'alcool attendu sous forme d'une huile.

(b) 3-[3-(1-adamantyl)-4-tert-butyldiméthylsilyloxyphenyl]-2-butènesulfonylbenzene

Dans un ballon, on introduit 5,9 g (35,8 mmoles) de benzenesulfinate de sodium, 8 ml d'eau et 12 ml d'acide acétique. On chauffe à 60°C, on ajoute ensuite en quinze minutes 7,37 g (17,8 mmoles) du dérivé alcoolique obtenu précédemment et on maintient cette température pendant quatre heures. On verse le milieu réactionnel ainsi obtenu dans de l'eau, extrait avec de l'hexane, décante la phase organique, lave à l'eau, sèche sur sulfate de magnésium, et

évapore. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice élué avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexane (10-90). Après évaporation des solvants, on recueille 3,1 g (rendement : 32%) du produit attendu.

5 (c) Ethyl *trans* 7-[3-(1-adamantyl)-4-tert-butyldiméthylsilyloxyphenyl]-5-benzenesulfonyl-3,7-diméthyl-2,6-heptadienoate

Dans un ballon, on introduit 765 mg (6,8 mmoles) de tert-butyrate de potassium et 5 ml d'une solution constituée d'un mélange de THF et de N-méthylpyrrolidine (5-1). Tout en refroidissant l'ensemble à -65°C, on ajoute alors  
10 au mélange ainsi obtenu, successivement et goutte à goutte, d'abord une première solution constituée de 3 g (5,68 mmoles) du dérivé obtenu au point (b) dilué dans 2,5 ml d'un mélange [THF/N-méthylpyrrolidine] identique à celui indiqué ci-avant, puis une deuxième solution constituée de 1,3 g (6,25 mmoles) de  $\gamma$ -bromosuccinate d'éthyle dilué dans 1 ml de THF, et agite le tout une heure à -  
15 65°C.

On ajoute ensuite 25 ml d'éther éthylique, laisse remonter la température à 0°C, ajoute 35 ml d'eau et extrait avec de l'éther éthylique. On décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium, puis évapore. Le résidu obtenu est  
20 purifié par chromatographie sur colonne de silice élué avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexane (15-85). Après évaporation, on recueille 4 g (rendement : 100%) de l'ester attendu sous forme d'une huile incolore.

25 (d) Ethyl *trans* 7-[3-(1-adamantyl)-4-hydroxyphenyl]-3,7-diméthyl-2,4,6-heptatrienoate

Dans un ballon et sous courant d'azote, on introduit 4 g (6,25 mmoles) de l'ester précédent obtenu au point (c) et 40 ml de THF, on refroidit l'ensemble à -30°C et on ajoute 700 mg (6,25 mmoles) de tert-butyrate de potassium. On agite  
30 à cette même température pendant une heure, laisse remonter à température ambiante, neutralise le milieu réactionnel et extrait avec de l'éther éthylique. On décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice élué avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexane (20-80). On recueille, après évaporation  
35 des solvants, 863 mg (rendement : 34%) d'ethyl 7-[3-(1-adamantyl)-4-hydroxyphenyl]-3,7-diméthyl-2,4,6-heptatrienoate sous forme d'une huile.

40 (e) Acide *trans* 7-[3-(1-adamantyl)-4-hydroxyphenyl]-3,7-diméthyl-2,4,6-heptatrienoïque

Dans un ballon à l'abri de la lumière et sous courant d'azote, on introduit 813 mg (2 mmoles) de l'ester obtenu au point (d) précédent et 50 ml de méthanol. On ajoute goutte à goutte 2,5 ml (10 mmoles) de soude (4N) et on chauffe à reflux pendant deux heures. Après refroidissement, on ajoute de  
45 l'acétate d'éthyle, acidifie avec de l'acide chlorhydrique (4N), décante la phase organique, lave à l'eau, sèche sur sulfate de magnésium, et évapore. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice élué avec un mélange de THF et d'hexane (30-70). Après évaporation des solvants, on recueille 400 mg (rendement : 53%) d'acide 7-[3-(1-adamantyl)-4-hydroxyphenyl]-  
50 3,7-diméthyl-2,4,6-heptatrienoïque de point de fusion 210°C avec décomposition.

**EXEMPLE 2**

5 Ethyl *trans* 7-[3-(1-adamantyl)-4-méthoxyphenyl]-3,7-diméthyl-2,4,6-heptatrienoate

10 Dans un ballon et sous courant d'azote, on introduit 813 mg (2 mmoles) de l'ester obtenu à l'exemple 1(d) et 30 ml de THF. On ajoute par petites quantités 60 mg (2 mmoles) d'hydruide de sodium (80% dans l'huile) et agite jusqu'à  
15 cessation du dégagement gazeux. On ajoute ensuite 125 µl (2 mmoles) d'iodure de méthyle et agite à température ambiante trois heures. On verse le milieu réactionnel dans l'eau, extrait avec de l'éther éthylique, décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium, et évapore. Le résidu obtenu est purifié sur colonne de silice élué avec un mélange de dichlorométhane et d'hexane (50-50). On recueille 714 mg (rendement : 85%) de l'ester attendu sous forme d'une huile.

**EXEMPLE 3**

20 Acide *trans* 7-[3-(1-adamantyl)-4-méthoxyphenyl]-3,7-diméthyl-2,4,6-heptatrienoïque

25 (a) 2-[3-(1-adamantyl)-4-méthoxyphenyl]-3-butène-2-ol

De manière analogue à l'exemple 1(a), à partir de 12,7 g (44,6 mmoles) de 3-(1-adamantyl)-4-méthoxyacetophenone et après chromatographie sur colonne de silice élué avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexane (10-90), on obtient 7,6 g (rendement : 54%) de l'alcool attendu sous forme d'une huile jaune.

30 (b) 3-[3-(1-adamantyl)-4-méthoxyphenyl]-2-butènesulfonylbenzene

De manière analogue à l'exemple 1(b), à partir de 7,6 g (24,2 mmoles) de l'alcool obtenu au point (a) ci-dessus et après chromatographie sur colonne de silice élué avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexane (15-85), on obtient 5,2 g (rendement: 49%) du produit attendu.

40 (c) Ethyl *trans* 7-[3-(1-adamantyl)-4-méthoxyphenyl]-5-benzenesulfonyl-3,7-diméthyl-2,6-heptadienoate

De manière analogue à l'exemple 1(c), à partir de 5,18 g (11,9 mmoles) du 3-[3-(1-adamantyl)-4-méthoxyphenyl]-2-butènesulfonylbenzene obtenu au point (b) ci-dessus et après chromatographie sur colonne de silice élué avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexane (20-80), on obtient 5 g (75%) de l'ester attendu.

45 (d) Acide *trans* 7-[3-(1-adamantyl)-4-méthoxyphenyl]-3,7-diméthyl-2,4,6-heptatrienoïque

50 Dans un ballon à l'abri de la lumière et sous courant d'azote, on introduit 4,6 g (8,2 mmoles) de l'ester préparé au point (c) précédent et 50 ml de méthanol. Puis, on ajoute goutte à goutte 23 ml (98 mmoles) de potasse méthanolique (4N)

et chauffe à reflux pendant deux heures. Après refroidissement, on ajoute de l'éther éthylique et de l'eau, acidifie avec de l'acide sulfurique (4N), décante la phase organique, lave à l'eau, sèche sur sulfate de magnésium, et évapore. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice élué avec un mélange d'acétate d'éthyle et de dichlorométhane (15-85). Après évaporation des solvants, on recueille 2,3 g (rendement : 72%) d'acide *trans* 7-[3-(1-adamantyl)-4-méthoxyphenyl]-3,7-diméthyl-2,4,6-heptatrienoïque de point de fusion 212°C avec décomposition.

#### EXEMPLE 4

Acide (2Z,4E,6E) 7-[3-(1-adamantyl)-4-méthoxyphenyl]-3,7-diméthyl-2,4,6-heptatrienoïque

Dans la réaction de l'exemple 3 (d), lors de la chromatographie sur colonne de silice élué avec un mélange d'acétate d'éthyle et de dichlorométhane (15-85), on obtient également 310 mg (rendement : 9%) d'acide (2Z,4E,6E) 7-[3-(1-adamantyl)-4-méthoxyphenyl]-3,7-diméthyl-2,4,6-heptatrienoïque de point de fusion 207°C avec décomposition.

#### EXEMPLE 5

Dans cet exemple, on a illustré diverses formulations concrètes à base des composés selon l'invention.

##### A- VOIE ORALE

###### (a) Comprimé de 0,2 g

- Composé préparé à l'exemple 3	0,001 g
- Amidon	0,114 g
- Phosphate bicalcique	0,020 g
- Silice	0,020 g
- Lactose	0,030 g
- Talc	0,010 g
- Stéarate de magnésium	0,005 g

###### (b) Suspension buvable en ampoules de 10 ml

- Composé de l'exemple 3	0,05 g
- Glycérine	1,000g
- Sorbitol à 70%	1,000g
- Saccharinate de sodium	0,010 g
- Parahydroxybenzoate de méthyle	0,080 g
- Arôme qs	
- Eau purifiée qsp	10 ml

**B- VOIE TOPIQUE****(a) Onguent**

5	- Composé de l'exemple 3	0,020 g
	- Myristate d'isopropyle	81,700 g
	- Huile de vaseline fluide	9,100 g
	- Silice ("Aérosil 200" vendue par DEGUSSA)	9,180 g

10

**(b) Onguent**

	- Composé de l'exemple 3	0,300 g
15	- Vaseline blanche codex	100 g
	qsp	

**(c) Crème Eau-dans-Huile non ionique**

	- Composé de l'exemple 3	0,100 g
20	- Mélange d'alcools de lanoline émulsifs, de cires et d'huiles ("Eucerine anhydre" vendu par BDF)	39,900 g
	- Parahydroxybenzoate de méthyle	0,075 g
	- Parahydroxybenzoate de propyle	0,075 g
25	- Eau déminéralisée stérile	100 g
	qsp	

**(d) Lotion**

	- Composé de l'exemple 3	0,100 g
30	- Polyéthylène glycol (PEG 400)	69,900 g
	- Ethanol à 95%	30,000 g

**(e) Onguent hydrophobe**

35	- Composé de l'exemple 3	0,300 g
	- Myristate d'isopropyle	36,400 g
	- Huile de silicone ("Rhodorsil 47 V 300" vendu par RHONE-POULENC)	36,400 g
40	- Cire d'abeille	13,600 g
	- Huile de silicone ("Abil 300.000 cst" vendu par GOLDSCHMIDT)	100g
	qsp	

**(f) Crème Huile-dans-Eau non ionique**

	- Composé de l'exemple 3	0,500 g
	- Alcool cétylique	4,000 g
	- Monostéarate de glycérole	2,500 g
50	- Stéarate de PEG 50	2,500 g
	- Beurre de karité	9,200 g

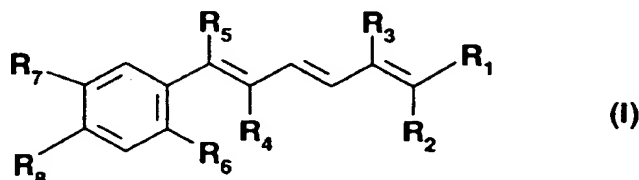
14

- Propylène glycol		2,000 g
- Parahydroxybenzoate de méthyle		0,075 g
- Parahydroxybenzoate de propyle		0,075 g
- Eau déminéralisée stérile	qsp	100 g

5

## REVENDEICATIONS

- 1- Composés polyéniques, caractérisés par le fait qu'ils répondent à la formule générale (I) suivante :



10

dans laquelle :

- \* R<sub>1</sub> représente un radical -CH<sub>3</sub>, un radical -CH<sub>2</sub>-O-R<sub>9</sub>, un radical -CH<sub>2</sub>-O-CO-R<sub>10</sub>, ou encore un radical -CO-R<sub>11</sub>, les différents radicaux R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub> et R<sub>11</sub> ayant la signification donnée ci-après,

15

\* R<sub>2</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur,

\* R<sub>3</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur,

20

\* R<sub>4</sub> représente un atome d'hydrogène,

\* R<sub>5</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur,

25

\* R<sub>6</sub> représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, linéaire ou ramifié, ayant de 1 à 20 atomes de carbone, un radical -O-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub> ou bien encore un radical -O-R<sub>13</sub>, R<sub>13</sub> ayant la signification donnée ci-après,

\* R<sub>7</sub> et R<sub>8</sub> représentent (i) un atome d'hydrogène, (ii) un radical alkyle, linéaire ou ramifié, ayant de 1 à 20 atomes de carbone, (iii) un radical cycloaliphatique, (iv) un radical -O-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>, (v) un radical -O-R<sub>13</sub>, ou bien encore (vi) un radical -S(O)<sub>n</sub>R<sub>13</sub>, R<sub>13</sub> et n ayant la signification donnée ci-après,

30

étant entendu que dans tout ce qui précède :

35

- R<sub>4</sub> et R<sub>6</sub>, pris ensemble, peuvent former avec le cycle benzénique adjacent un cycle naphtalénique,

40

- R<sub>7</sub> et R<sub>8</sub> ne peuvent pas avoir en même temps les significations (i), (iv), (v) et (vi) ci-dessus,

- R<sub>9</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur

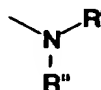
45

- R<sub>10</sub> représente un radical alkyle inférieur



- R<sub>11</sub> représente :

- 5 (a) un atome d'hydrogène  
(b) un radical alkyle inférieur  
(c) un radical de formule :



- 10 dans laquelle R' et R'' représentent un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, un radical mono ou polyhydroxyalkyle, un radical aryle éventuellement substitué ou un reste d'acide aminé ou de peptide ou de sucre ou encore, pris ensemble, forment un hétérocycle,

- 15 (d) un radical -OR<sub>12</sub>, R<sub>12</sub> représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 20 atomes de carbone, un radical alkenyle, un radical mono ou polyhydroxyalkyle, un radical aryle ou aralkyle éventuellement substitué ou un reste de sucre ou un reste d'acide aminé ou de peptide,

- 20 - R<sub>13</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, linéaire ou ramifié, ayant de 1 à 20 atomes de carbone,

- n est un nombre entier égal à 0, 1 ou 2,

- 25 ainsi que leurs sels, et leurs isomères optiques et géométriques.

- 30 2- Composés selon la revendication 1, caractérisés en ce qu'ils se présentent sous forme de sels d'un métal alcalin ou alcalino-terreux, ou encore de zinc ou d'une amine organique.

- 35 3- Composés selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisés en ce que les radicaux alkyles inférieurs sont choisis dans le groupe constitué par les radicaux méthyle, éthyle, isopropyle, butyle, tertiobutyle et hexyle.

- 40 4- Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisés en ce que les radicaux alkyles linéaires ou ramifiés ayant de 1 à 20 atomes de carbone sont choisis dans le groupe constitué par les radicaux méthyle, éthyle, propyle, 2-éthyl-hexyle, octyle, dodécyle, hexadécyle et octadécyle.

- 45 5- Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisés en ce que les radicaux monohydroxyalkyles sont choisis dans le groupe constitué par les radicaux 2-hydroxyéthyle, 2-hydroxypropyle ou 3-hydroxypropyle.

- 5 6- Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisés en ce que les radicaux polyhydroxyalkyles sont choisis dans le groupe constitué par les radicaux 2,3-dihydroxypropyle, 2,3,4-trihydroxybutyle, 2,3,4,5-tétrahydroxypentyle ou le reste du pentaérythritol.
- 10 7- Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisés en ce que le radical aryle est un radical phényle éventuellement substitué par au moins un atome d'halogène, un hydroxyle ou une fonction nitro.
- 15 8- Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisés en ce que les radicaux aralkyles sont choisis dans le groupe constitué par les radicaux benzyle ou phénéthyle éventuellement substitués par au moins un atome d'halogène, un hydroxyle ou une fonction nitro.
- 20 9- Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisés en ce que les radicaux alkényles sont choisis dans le groupe constitué par les radicaux contenant de 1 à 5 atomes de carbone et présentant une ou plusieurs insaturations éthyléniques, en particulier le radical allyle.
- 25 10- Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisés en ce que les restes de sucre sont choisis dans le groupe constitué par les restes de glucose, de galactose, de mannose ou d'acide glucuronique.
- 30 11- Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisés en ce que les restes d'acide aminé sont choisis dans le groupe constitué par les restes dérivant de la lysine, de la glycine ou de l'acide aspartique.
- 35 12- Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisés en ce que les restes de peptides sont choisis dans le groupe constitué par les restes de dipeptides ou de tripeptides.
- 40 13- Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisés en ce que les radicaux hétérocycliques sont choisis dans le groupe constitué par les radicaux pipéridino, morpholino, pyrrolidino ou pipérazino, éventuellement substitués en position 4 par un radical alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> ou mono ou polyhydroxyalkyle.
- 45 14- Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisés en ce que les radicaux cycloaliphatiques sont choisis dans le groupe constitué par les radicaux 1-méthyl cyclohexyle et 1-adamantyle.
- 50

15- Composés selon la revendication 1, caractérisés par le fait qu'ils sont pris, seuls ou en mélanges, dans le groupe constitué par :

5       - Acide *trans* 7-[3-(1-adamantyl)-4-hydroxyphenyl]-3,7-diméthyl-2,4,6-heptatrienoïque

      - Ethyl *trans* 7-[3-(1-adamantyl)-4-méthoxyphenyl]-3,7-diméthyl-2,4,6-heptatrienoate

10       - Acide *trans* 7-[3-(1-adamantyl)-4-méthoxyphenyl]-3,7-diméthyl-2,4,6-heptatrienoïque

15       - Acide (2Z,4E,6E) 7-[3-(1-adamantyl)-4-méthoxyphenyl]-3,7-diméthyl-2,4,6-heptatrienoïque.

20       16- Composés selon la revendication 1, caractérisés par le fait qu'ils présentent l'une au moins, et de préférence toutes, les caractéristiques suivantes : R<sub>1</sub> est un radical -CO-R<sub>11</sub> ; R<sub>7</sub> est le radical adamantyl ; R<sub>4</sub> est un atome d'hydrogène ; R<sub>6</sub> est un atome d'hydrogène ou un radical alkyl, linéaire ou ramifié, ayant de 1 à 20 atomes de carbone ; R<sub>4</sub> et R<sub>6</sub> forment avec le cycle benzénique adjacent un cycle naphthalénique.

25       17- Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes pour une utilisation comme médicament.

30       18- Composés selon la revendication 17 pour une utilisation comme médicament destiné au traitement des affections dermatologiques, rhumatismales, respiratoires, cardiovasculaires et ophtalmologiques, ainsi qu'au traitement ou à la prévention de l'ostéoporose.

35       19- Utilisation de l'un au moins des composés définis aux revendications 1 à 16 pour la fabrication d'un médicament destiné au traitement des affections dermatologiques, rhumatismales, respiratoires, cardiovasculaires et ophtalmologiques, ainsi qu'au traitement ou à la prévention de l'ostéoporose.

40       20- Composition pharmaceutique, caractérisée par le fait qu'elle comprend, dans un support pharmaceutiquement acceptable, au moins l'un des composés tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 16.

45       21- Composition selon la revendication 20, caractérisée en ce que la concentration en composé(s) selon l'une des revendication 1 à 16 est comprise entre 0,001 % et 5 % en poids par rapport à l'ensemble de la composition.

22- Composition cosmétique, caractérisée par le fait qu'elle comprend, dans un support cosmétiquement acceptable, au moins l'un des composés tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 16.

5

23- Composition selon la revendication 22, caractérisée en ce que la concentration en composé(s) selon l'une des revendications 1 à 16 est comprise entre 0,001 % et 3 % en poids par rapport à l'ensemble de la composition.

10

24- Utilisation d'une composition cosmétique telle que définie à l'une des revendications 22 ou 23 pour l'hygiène corporelle ou capillaire.

15

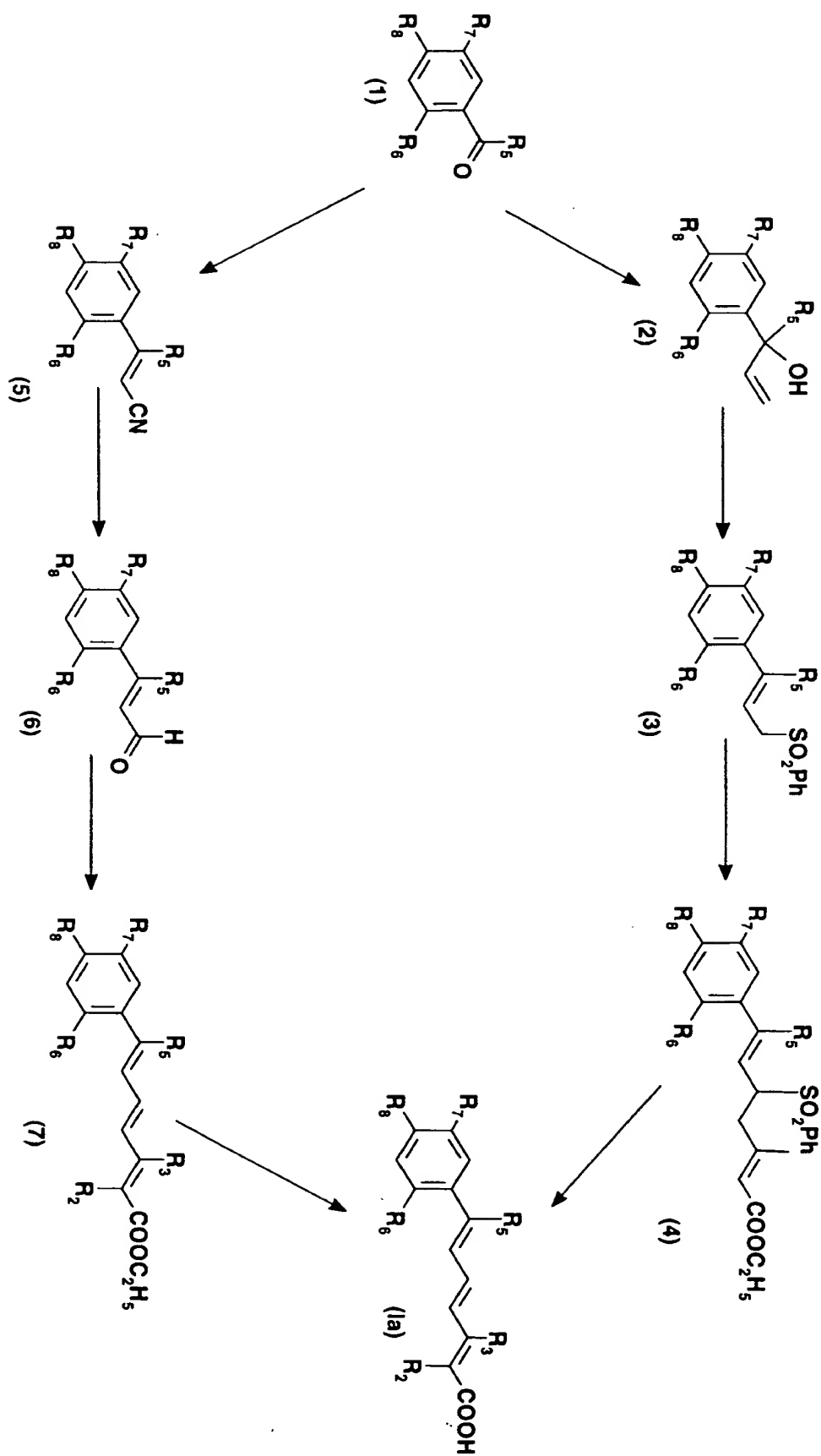
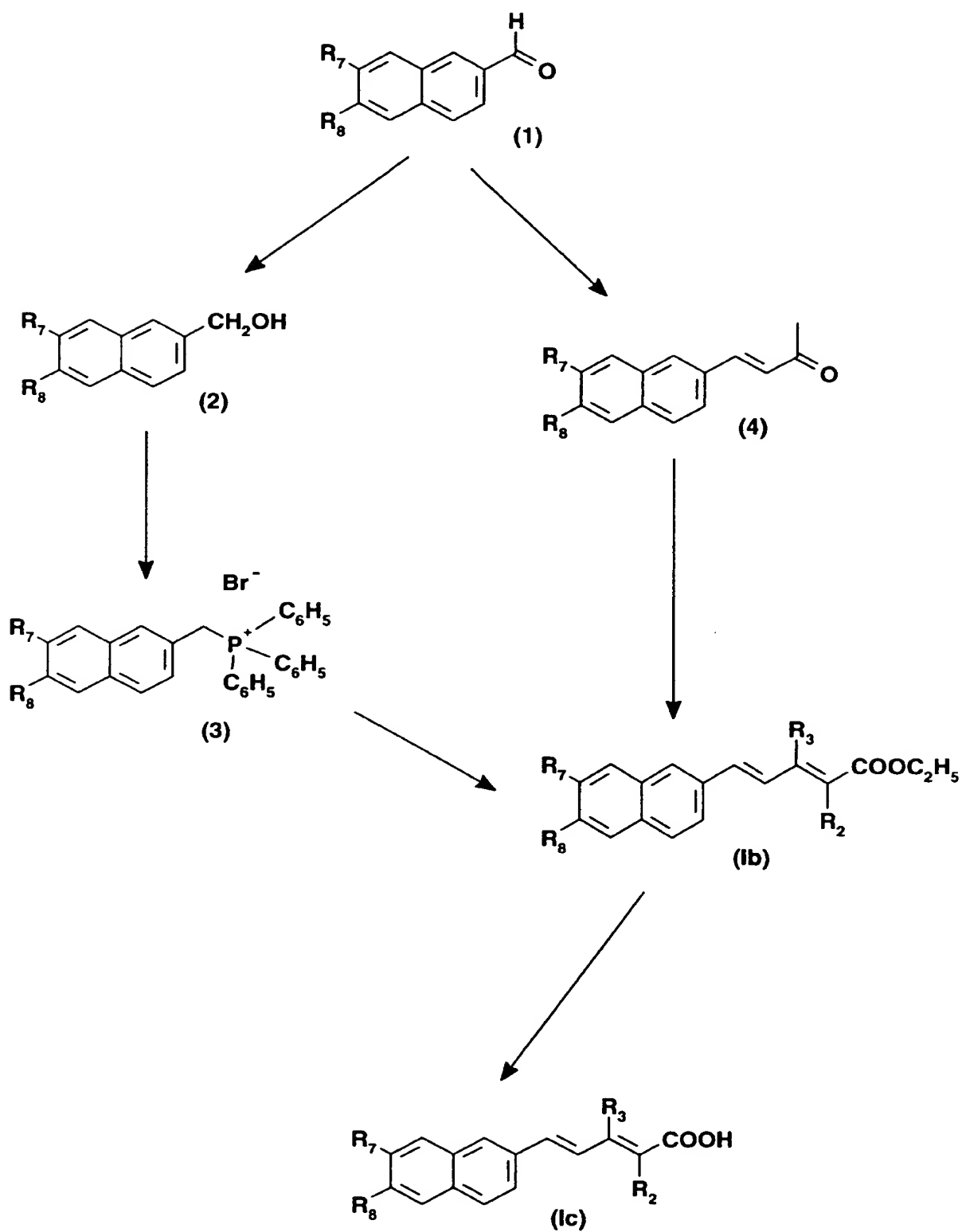


FIG. 1

**FIG. 2**

INSTITUT NATIONAL

de la

PROPRIETE INDUSTRIELLE

RAPPORT DE RECHERCHE  
PRELIMINAIREétabli sur la base des dernières revendications  
déposées avant le commencement de la rechercheN° d'enregistrement  
nationalFA 500833  
FR 9405017

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
A	JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY., vol.43, no.26, 22 Décembre 1978, EASTON US pages 5018 - 5020 BABU A.PATEL ET AL. 'PALLADIUM-CATALYZED ARYLATION OF CONJUGATED DIENES' * page 5018, ligne 16 - ligne 17 * page 5018, tableau 1, comp.3 ---	1
A	US-A-3 882 157 (HENRICK) * colonne 5; exemple 6 * * revendications 1-9 * ---	1
A	US-A-4 201 727 (CHAN ET AL.) * colonne 8, ligne 25 * * colonne 22-23; exemples 19-21 * * colonne 34; exemples 47,48 * ---	1
A	EP-A-0 486 885 (BASF) * revendications 1-5 * ---	1
A	FR-A-2 390 428 (F.HOFFMANN-LA ROCHE) * revendication 8 * -----	1
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES 6)
		C07C
Date d'achèvement de la recherche		Examineur
4 Janvier 1995		Klag, M
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES		
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire I : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons ..... & : membre de la même famille, document correspondant		